

112406

4



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO É INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**LEUCEMIA AGUDA : EVALUACIÓN DEL  
RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES  
CON NEUTROPENIA Y FIEBRE**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**QUE PRESENTA**

**DRA. MARIA DEL CARMEN GONZALEZ PEREZ**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**



**MÉXICO D.F**

**FEBRERO DEL 2002**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

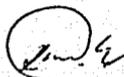
**LEUCEMIA AGUDA: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN EN  
PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE**



DR. PEDRO SÁNCHEZ MARQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR LUIS HESHIKI N  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
ENSEÑANZA DE PRE Y  
POSGRADO



DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA  
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
PEDIATRICA  
ASESOR DE TESIS

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

*Con amor para mi esposo  
Germán*

## INDICE

	página
1. Título.....	1
2. Resumen.....	2
3. Antecedentes.....	4
4. Justificación.....	14
5. Planteamiento del problema y objetivos.....	15
6. Hipótesis .....	16
7. Material y métodos .....	17
8. Definiciones operacionales.....	22
9. Resultados.....	24
10. Discusión.....	30
11. Conclusiones.....	32
12. Gráficas y tablas.....	35
13. Anexo 1.....	39
14. Carta de consentimiento informado.....	41
15. Abreviaturas utilizadas.....	42
16. Referencias bibliográficas.....	43

**LEUCEMIA AGUDA : EVALUACIÓN DEL  
RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES  
CON NEUTROPENIA Y FIEBRE**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO POR:  
**DRA. MARIA DEL CARMEN GONZALEZ PEREZ**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA

TUTOR DE TESIS:  
**DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA**

CO-TUTORES:  
**DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO**  
**DRA. CATALINA TABOADA MEZA**

**LEUCEMIA AGUDA: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.** Dra. María del Carmen González Pérez \* Dr. Rogelio Paredes Aguilera \*\* Dra. Norma López Santiago\*\*\* Dra. Catalina Taboada Meza\*\*\*

## RESUMEN

Los niños con leucemia aguda presentan episodios de neutropenia y fiebre de manera secundaria al uso de drogas antineoplásicas citotóxicas. La fiebre por sí sola puede ser el único signo de bacteremia y puede evolucionar a choque séptico que puede ser fatal. Hasta hace poco, los niños con cáncer que desarrollaban neutropenia y fiebre se hospitalizaban para su vigilancia y tratamiento hasta recuperarse de la neutropenia. Existen reportes en los cuales se cataloga al evento de neutropenia febril como de alto y bajo riesgo de infección. Para evaluar el egreso temprano de este tipo de pacientes, se estudiaron 103 episodios de neutropenia febril inducida por quimioterapia en niños y adolescentes con leucemia aguda linfoblástica entre el 1 Febrero 2001 al 28 Febrero de 2002. Se consideraron de bajo riesgo de infección los pacientes con hemocultivos estériles, con más de 24 horas afebriles, buen estado general, estado de remisión y parámetros de recuperación medular temprana antes del egreso temprana (incremento sostenido de la número absoluto de neutrófilos, número absoluto de monocitos mayor de 100/mm<sup>3</sup> y cuenta plaquetaria mayor de 75,000/mm<sup>3</sup>). De los 25 casos de neutropenia y fiebre con bajo riesgo de infección ninguno requirió hospitalizarse nuevamente por presentar fiebre recurrente o evidencia de infección grave. El egreso temprano fue una estrategia segura con algunas ventajas. Estas ventajas fueron la reducción de los cambios deletéreos en la flora bacteriana de la piel y el tracto gastrointestinal (como son el crecimiento de bacterias u hongos nosocomiales y la resistencia a antibióticos), la reducción de los efectos tóxicos de los antibióticos a nivel sistémico, mejoró la calidad de vida del paciente y redujo de manera importante los costos del tratamiento.

**ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: EVALUATION OF RISK OF INFECTIONS IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS.** Dra. María del Carmen González Pérez \*  
Dr. Rogelio Paredes Agullera \*\* Dra. Norma López Santiago\*\*\* Dra. Catalina Taboada Meza\*\*\*

**SUMMARY**

Children with leukemia often develop fever during a period of neutropenia that results from cytotoxic chemotherapy. Fever may be the only clinical sign of bacteremia, which then may progress to septicemia with a potentially fatal outcome. Until recently, children with cancer who developed febrile neutropenia were admitted to the hospital for antibiotic therapy, other supportive care measures, and close observation until complete recovery from their neutropenia. Several reports have characterized high- or low-risk categories of pediatric patients. To evaluate the practice of early discharge of these patients, 103 episodes of chemotherapy induced febrile neutropenia in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1 February 2001 and 28 February 2002 were reviewed. Patients were characterized as being at relatively lower risk if they had sterile blood cultures, were afebrile for > 24 hours, appeared well, remission status and signs of early marrow recovery were present before discharge (sustained increases in the absolute neutrophil count, absolute phagocyte > 100/mm<sup>3</sup> and platelet count > 75,000/mm<sup>3</sup>). Of the 25 episodes with low-risk no one was associated with readmission for recurrent fever or evidence of severe infection. This early discharge strategy was safe and offered several advantages. These advantages include reduced likelihood of deleterious changes in the bacterial flora of the skin and gastrointestinal tract (such as the growth of nosocomial bacteria or fungi resistant to antimicrobial agents), reduced toxic effects of antimicrobial agents on organs and potential psychological benefits with improvement in the overall quality of life. Bisesdes, resulted in substantial cost savings.

## **ANTECEDENTES:**

La leucemia aguda es la enfermedad maligna que con más frecuencia se diagnóstica en niños. Se estima que en los EE.UU se producen unos 2, 000 casos anuales de leucemia en menores de 15 años. Sobre la base estadística de mortalidad, la incidencia total se estima en 40 muertes por millón en menores de 15 años. Alrededor de tres cuartas partes de los casos corresponden a leucemia linfoblástica aguda y la mayor parte de los casos restantes a leucemia no linfoblástica aguda. Esta enfermedad tiene su incidencia máxima entre los 2 y 6 años de edad, se presenta con más frecuencia en niños que en niñas y esta diferencia aumenta con la edad. (1,2,3,4,5,6) Esta patología se debe a una expansión clonal que proviene de una alteración en la célula tronco hematopoyética, la cual presenta la propiedad de auto renovación ilimitada o ha perdido la capacidad para diferenciarse en las diferentes líneas celulares. Con el advenimiento de nuevas drogas antineoplásicas para su tratamiento se ha logrado obtener una sobrevida hasta del 85 % a 5 años en estos pacientes. (1,2,6) Una de las complicaciones más frecuentes es actualmente la presencia de neutropenia y fiebre, la neutropenia puede ser desencadenada por la infiltración neoplásica de la médula o por el efecto citotóxico del tratamiento administrado que favorece el desarrollo de infecciones. Debido al uso de agentes antineoplásicos mieloablativos solos o combinados, se han incrementado el número de episodios de neutropenia asociada a fiebre y procesos infecciosos que ponen en riesgo la vida del paciente y/o alteran la continuidad del tratamiento. (2,4)

La neutropenia se define como una disminución en el número absoluto de neutrófilos circulantes en la sangre (NAN). Para la estadificación de los valores

normales es importante considerar la edad y la raza de los niños. En el recién nacido normal los neutrófilos comprenden alrededor del 60% del recuento diferencial. Sin embargo, a las 2 semanas de vida, los linfocitos predominan y así se mantienen hasta aproximadamente los 4 años de edad, el límite inferior normal para el recuento absoluto de neutrófilos incluyendo los neutrófilos y las células en cayado, es de 1,000 células/mm<sup>3</sup>. Después de la lactancia, un NAN de 1,500 células/mm<sup>3</sup> es el límite inferior. Para los niños de raza negra los límites normales son menores en 100 a 200 células/mm<sup>3</sup> a los valores que se encuentran en la raza blanca. Ciertos factores técnicos como un exceso de leucocitos agrupados o una demora excesiva en efectuar el recuento pueden dar valores bajos falsos.

Los diferentes grados de neutropenia determinan la susceptibilidad a infecciones que ponen en peligro la vida, especialmente cuando los niños presentan persistencia de la misma. La neutropenia leve se define como un NAN de 1,000 a 1,500 células/mm<sup>3</sup>, moderada cuando el NAN es de 500 a 1,000 células/mm<sup>3</sup>, se considera neutropenia grave cuando el NAN es inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, y muy grave cuando el NAN es menor de 100 células/mm<sup>3</sup>. ( 1, 5 )

Los niños con leucemia aguda linfoblástica experimentan frecuentemente procesos infecciosos similares al resto de los niños como son infecciones de vías aéreas superiores, gastroenteritis, otitis media aguda y generalmente responden con el manejo habitual, sin embargo en los niños con neutropenia las infecciones por bacterias oportunistas y patógenos fúngicos (patógenos de la flora inmediata normal y microorganismos del medio ambiente) representan una de las causas primordiales

de morbilidad y mortalidad a menos que se inicie tratamiento antimicrobiano oportuno.(2).

La susceptibilidad a presentar infecciones en este tipo de pacientes se incrementa debido a la asociación de otros factores que favorecen el desarrollo de virus, bacterias u hongos, con frecuencia hay ruptura importante de las barreras que protegen al organismo contra infecciones. La principal barrera anatómica es la integridad de la piel y mucosas. La piel en estos pacientes pierde su integridad debido a varios factores como son las punciones venosas múltiples, la colocación de catéteres de permanencia o de acceso central, e incluso la toma de aspirado y/o biopsia de médula ósea. En estos pacientes además la administración de quimioterapia condiciona mucositis y úlceras mucosas como otro sitio de disrupción que favorece la entrada de gérmenes patógenos. (2) En un análisis de riesgo de infección en pacientes pediátricos con cáncer, el riesgo de infección mostró una correlación importante con el grado de mucositis, muy similar a la correlación existente con el grado de neutropenia. La mucositis incluye inflamación en mucosa oral, nasofaríngea, esofágica y gastrointestinal. (3) La citarabina es uno de los agentes especialmente implicado en el daño a las mucosas y estos pacientes particularmente presentan infección por estreptococo viridans el cual coloniza principalmente la cavidad oral. Comparando pacientes con neutropenia congénita y pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapias, se ha hecho evidente que el daño a mucosas por el efecto de la quimioterapia es un factor desencadenante franco de proceso infeccioso.(6,7,8)

Frecuentemente los pacientes con leucemia sufren de desnutrición como consecuencia del mismo cáncer así como de la quimioterapia administrada, el papel de la desnutrición como factor de riesgo para infecciones no es muy claro a pesar de que los efectos adversos de la desnutrición sobre el sistema inmune son claros. En estudios realizados en nuestro medio esta no parece ser un factor determinante pero si la detención del incremento ponderal en cualquier etapa de la remisión aún pero los efectos adversos de la desnutrición sobre el sistema inmune son claros. (7,8)

Los pacientes con leucemia aguda u otra neoplasia que infiltre la médula ósea en la fase de inducción a la remisión o en fase de recaída a médula ósea presentan mayor incidencia de episodios infecciosos en relación con los pacientes con neutropenicos con otras neoplasias sólidas sin involucro de la médula ósea. (8) Además en los pacientes con leucemia aguda existen otra variedad de deficiencias en el sistema inmune, incluyéndose deficiencia humoral, deficiencia celular, defectos cualitativos y cuantitativos de la fagocitosis, y la disrupción de las citocinas mediadoras del sistema inmunológico. La gran mayoría de las deficiencias inmunológicas son secundarias a la quimioterapia más que a la malignidad de la patología primaria. Por ejemplo, los esteroides alteran la respuesta inmune celular al igual que la humoral, disminuyen la fagocitosis al igual que la migración de neutrófilos. El metotrexate, la ciclofosfamida y la 6-mercaptopurina producen leucopenia al mismo tiempo que disminución de la respuesta humoral, las radiaciones disminuyen de igual manera la respuesta humoral como la celular. El tratamiento antimicrobiano de repetición y/o los antibióticos de amplio espectro pueden cambiar la flora microbiología endógena tanto en número como en el tipo de microorganismo, lo cual aunado a la pérdida de la integridad de las barreras naturales

favorece aún más la presentación de infecciones polimicrobianas y por oportunistas.  
(2,3)

En la vieja práctica médica se esperaba identificar el agente patógeno bacteriano específico antes de administrar antibióticos o realizar cambios en los esquemas antimicrobianos ya iniciados. Actualmente en base a una revisión mundial conducida por La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América se ha logrado establecer una guía terapéutica para pacientes con neutropenia y fiebre, misma que con el advenimiento de antibióticos de mayor espectro antimicrobiano y la presencia de resistencia bacteriana a algunas drogas se ha venido modificando y ha hecho posible que actualmente existan mayores opciones terapéuticas. (4) Esta guía ofrece las siguientes opciones :

#### TERAPIA COMBINADA CON O SIN VANCOMICINA A NIVEL INTRAHOSPITALARIO :

- Aminoglucosido ( amikacina, gentamicina , tobramicina ) + penicilina antipseudomonas ( ticarcilina con o sin ácido clavulínico, piperacilina , azlocilina, mezlocilina).
- Aminoglucosido + cefalosporina 2da generación
- Cefalosporina de amplio espectro ( ceftazidime o cefepime)
- Cefalosporina de amplio espectro + penicilina antipseudomonas
- Ceftazidime, aztreonam+ B lactámico ( naftacilina, oxacilina)

La terapia combinada con los esquemas previamente descritos es bien aceptada por el amplio espectro antimicrobiano que ofrece, así como el efecto sinérgico

que se logra ya que estos pacientes con más frecuencia presentan infecciones por cocos aerobios Gram positivos, en particular *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* y enterococos, así como bacilos aerobios gram negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La administración de vancomicina debe ser prudente para evitar favorecer resistencia bacteriana, pero está justificado su uso en pacientes con sepsis fulminante relacionada con infección por catéter o infección por *Streptococcus alfa hemolítico*. También se debe de indicar tratamiento en pacientes con sospecha o infección documentada por *S. aureus*, *S. epidermidis* o neumococo meticilino resistente. La vancomicina es principalmente combinada con una cefalosporina de tercera generación como ceftazidime, y en pacientes con alergia se asocia con aztreonam.

#### MONOTERAPIA :

- ciprofloxacina
- ceftazidime
- cefepime
- imipenem
- meropenem

Este grupo de medicamentos por si solos tienen una adecuada cobertura.  
(9,10,11,12,13,14,15,16,38,39)

Las micosis pueden considerarse como una causa secundaria de infección en el paciente con neutropenia, sobre todo cuando han recibido más de un curso de antibióticos de amplio espectro, sin embargo, rara vez la infección por hongos puede ser la causa inicial del episodio de neutropenia y fiebre .

Los antimicrobicos se encuentran indicados de manera empirica en los pacientes con neutropenia y fiebre persistente por más de 4 o 7 días a pesar de tratamiento con antibi6ticos, sin proceso infeccioso evidente ni germen bacteriano aislado, ya que presenta una respuesta inflamatoria deficiente lo cual hace difi6cil que el proceso infeccioso sea evidente a la exploraci6n f6sica. ( 27, 28)

El manejo antimicrobiano inicial ha sido extensamente estudiado sin embargo los criterios para la suspensi6n temprana de la antibioticoterapia para valorar el egreso hospitalario en los pacientes que presentan una evoluci6n cl6nica favorable y no se logra aislar foco infeccioso a6un no se encuentran completamente establecidos. Muchos investigadores con anterioridad establecieron que los pacientes deber6an de permanecer hospitalizados hasta completar el esquema de antibi6ticos IV de 7 a 14 d6as y adem6s recuperar el n6mero total de neutr6filos. (14,15,16) Sin embargo, este tipo de manejo tiene grandes riesgos como son el favorecer la presencia de infecciones nosocomiales por la estancia hospitalaria prolongada; condicionan mayor toxicidad hep6tica, renal, 6tica dependiendo del antibi6tico administrado y la toxicidad exacerbada a6un m6s la ya inducida por la misma quimioterapia; un gran n6mero de antibi6ticos adem6s suelen condicionar alteraciones metab6licas o reacciones de hipersensibilidad, esto sin contar que los g6rmenes de las superinfecciones habitualmente son resistentes a gran n6mero de antibi6ticos y el efecto psicol6gico que implica tanto en el paciente como en sus familiares el mantenerse el paciente hospitalizado por tiempo prolongado. (15,16) El costo para las instituciones que hospitalizan por per6odos prolongados a los pacientes con neutropenia y fiebre son enormes. Por lo cual el egreso temprano es deseable,

siempre y cuando no se comprometa la seguridad del paciente. Estudios recientes sugieren que hay criterios para discontinuar de manera temprana los antibióticos intravenosos, disminuyendo la morbilidad relacionada con el tratamiento, aumentando el confort del paciente, disminuyendo los costos para las instituciones y el paciente.

El Dr. Bodey desde hace 33 años ha estudiado los factores de riesgo de infección en pacientes neutropénicos febriles y ha considerado como el principal factor determinante del riesgo de infección, la severidad de la misma (el número absoluto de neutrófilos), la severidad de la infección inversamente proporcional a la cuenta de NAN. La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la neutropenia por tiempo prolongado también es un factor de alto riesgo para el desarrollo de infecciones severas; el Dr. Gary reporta como significativa la presencia de neutropenia por más de 14 días, sin embargo otros autores como el Dr. Aquino y el Dr. Buchanan consideran como factor de alto riesgo para infección la presencia de neutropenia por más de 7 días. (17,18, 19,21,22,23,24,25,26) La influencia de la duración de la neutropenia en la respuesta a antibióticos fue demostrada por el Instituto Nacional de Cáncer en Texas donde se observó que los pacientes con neutropenia por menos de 7 días respondieron en un 95% de los casos, en comparación con un 32% de la respuesta a antibióticos en los pacientes con neutropenia por más de 14 días y un 38% de recurrencia de la fiebre en los pacientes de este segundo grupo. (19,26)

Se han estudiado diversos factores de riesgo para desarrollar infecciones en los pacientes que presentan neutropenia y fiebre, en diversos reportes se han clasificado los pacientes neutropénicos con fiebre en dos categorías de alto y bajo

riesgo con base en la cuenta total de neutrófilos, duración de la neutropenia, duración de la fiebre, estado o condiciones generales del paciente al momento del ingreso y estado de la neoplasia (fase de inducción o remisión). (16,17,18)

La definición de neutropenia y fiebre de bajo riesgo de acuerdo a los criterios propuestos por el Dr. Buchanan puede aplicarse en dos diferentes estadios de la enfermedad 1) cuando la neutropenia y la fiebre se encuentran presentes al momento de la hospitalización y 2) cuando la neutropenia se presenta durante o al final de la hospitalización. Estos criterios son útiles para decidir si los pacientes que ya iniciaron manejo IV pueden continuar recibiendo tratamiento ambulatorio con vigilancia medica en consulta externa, o inclusive decidir descontinuar el tratamiento y permitir su egreso hospitalario de manera temprana. El Dr. Paganini sugiere que el momento ideal para valorar el egreso temprano en los pacientes que cumplen criterios de bajo riesgo sin etiología identificada es a las 72 horas de su ingreso. (27,28,29)

De acuerdo a estudios realizados en la Clínica de hematología y oncología del Centro Medico Pediátrico de Dallas Texas los pacientes que egresaron de manera temprana después de mantenerse afebriles, con buen estado general, con datos de recuperación medular y hemocultivos negativos generalmente no requirieron readmisión por fiebre u otra complicación, especialmente cuando en sangre periférica se observo monocitosis ( misma que generalmente coincide con el incremento de la cuenta plaquetaria) o datos de incremento en la cuenta plaquetaria o en el NAN. En estos estudios se observo un porcentaje de readmisión por recurrencia de fiebre muy bajo oscilando entre el 1 al 4.5% sin embargo la muestra total de pacientes es muy reducida (de 34 pacientes). (30,31,32,33,34,35,36,37)

En general los autores reportan como factores de bajo riesgo de infección en paciente neutropénicos febriles (1) edad mayor de 1 año, (2) la evidencia de recuperación medular, (3) la ausencia de foco infeccioso evidente, cese de la fiebre y hemocultivo sin desarrollo bacteriano, (3) el buen estado general del paciente al momento de egreso hospitalario, (4) que se encuentre en remisión la enfermedad neoplásica y el paciente no se encuentre cursando en los 10 días posteriores a último ciclo de quimioterapia (5) que el paciente no curse con complicaciones renales, hepáticas y de otros órganos o sistemas. (22)

**CRITERIOS PARA CONSIDERAR QUE EL PACIENTE PRESENTA DATOS DE RECUPERACIÓN MEDULAR ( Con solo uno presente se considera positiva la recuperación medular )**

---

NAN igual o mayor de 500 células/mm<sup>3</sup>.

NAN menor de 500 células/mm<sup>3</sup> pero con plaquetas en incremento de más de 75,000 /mm<sup>3</sup> y/o monocitos totales de más de 100 por mm<sup>3</sup>

NAN menor de 500 células/mm<sup>3</sup> pero mayor al ingreso

No debe de existir disminución de NAN con relación al ingreso

---

## **JUSTIFICACIÓN:**

Los estudios iniciales sobre fiebre y neutropenia la consideraban sinónimo de sepsis, sin embargo solo en el 20% de los pacientes se podía confirmar. Este conocimiento obligó a tratar de identificar factores de alto y bajo riesgo de desarrollar infecciones severas. En la década de los 90's algunos estudios egresaban a los pacientes de este último grupo y solo 4-6% reingresaban por recurrencia de la fiebre u otras complicaciones infecciosas (15,16)

El costo para las instituciones que hospitalizan por períodos prolongados a los pacientes con neutropenia y fiebre son enormes, por lo cual el egreso temprano es deseable siempre y cuando no se comprometa la seguridad del paciente. Estudios recientes sugieren algunos criterios para suspensión temprana los antibióticos IV y el egreso hospitalario temprano, disminuyéndose la morbilidad relacionada con el tratamiento, aumentando el confort del paciente, disminuyendo los costos para las instituciones. No existen estudios metodológicamente bien llevados en niños mexicanos, por lo cual resulta aún poco factible que los criterios para suspensión de antibióticos y egreso temprano en pacientes con neutropenia y fiebre sean bien aceptados en nuestro medio por lo que es de vital importancia realizar estudios similares a los reportados por autores como Buchanan y determinar cuales son los factores de alto y bajo riesgo de infección en nuestros pacientes, y así normar una conducta terapéutica a seguir.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

1. ¿Cuál es el porcentaje de pacientes con leucemia aguda linfoblástica en fase de remisión que al cursar con neutropenia, fiebre y criterios de bajo riesgo para infección, que al ser egresados de manera temprana presentan infección en los primeros catorce días de su alta hospitalaria?
2. ¿Cuál es el patrón de recuperación medular que se refleja en los componente de la cuenta celular de sangre periférica (monocitos, plaquetas, reticulocitos y neutrófilos) en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en fase de remisión que cursan con neutropenia y fiebre de bajo riesgo de infección durante el período en el cual incrementa el NAN por arriba de  $1000\text{cel}/\text{mm}^3$  ?

## **OBJETIVOS :**

1. Demostrar que los niños con leucemia aguda linfoblástica en fase de remisión cursando con neutropenia, fiebre y criterios de bajo riesgo de infección severa, pueden ser egresados de manera temprana sin antibióticos con mínima probabilidad de que se infecten en los primeros 10 días del egreso.

2. Valorar el momento así como el patrón de recuperación medular que se refleja por ciertos cambios en los componentes de la cuenta celular de sangre periférica (monocitos, plaquetas, reticulocitos y neutrófilos) en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en fase de remisión que cursan con neutropenia y fiebre de bajo riesgo de infección durante el periodo en el cual incrementa el NAN por arriba de 1000cel/mm<sup>2</sup>.

#### **HIPÓTESIS:**

1. El 6% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en fase de remisión que son egresados de manera temprana y sin antibióticos por cursar con neutropenia, fiebre y criterios de bajo riesgo para infección severa, reingresarán en los primeros 10 días de su alta por presentar proceso infeccioso evidente.
2. El patrón de recuperación medular puede ser iniciado con incremento de la cuenta de monocitos totales igual o mayor de 100células/mm<sup>3</sup> o cuenta plaquetaria igual o mayor de 75,000/mm<sup>3</sup>, seguida de un incremento paulatino en el número absoluto de neutrófilos.

#### **TIPO DE ESTUDIO:**

Se trata de estudio observacional, prospectivo y longitudinal. Correspondiente a una encuesta prospectiva y descriptiva.

## **MATERIAL Y METODOS:**

### **Población objetivo:**

Niños mayores de 1 año de edad y menores de 18 años, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría por el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en fase de remisión del 1 de Febrero de 2001 al 28 Febrero de 2002, que además cursen con episodio de neutropenia y fiebre.

### **Criterios de inclusión:**

1. Edad de 1año a 18 años.
2. Masculino o femenino.
3. Con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en fase de remisión completa continua.
4. Curse con neutropenia menor de 1000cel/mm<sup>3</sup> y fiebre al momento del ingreso.
5. Pacientes con criterios de bajo riesgo de infección grave.
6. No deberán mostrar evidencia de proceso infeccioso. Solo se podrán incluir infecciones banales como infecciones de vías aéreas superiores, otitis aguda y diarrea en remisión.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con padres o familiares no confiables para poder mantener vigilancia extrahospitalaria.

2. Coexistencia de patologías que por sí mismas dificulten el estudio de la neutropenia y fiebre (nefropatías, insuficiencia hepática, cardiopatías, endocrinopatías).
3. Presencia de complicaciones que por sí mismas impiden valorar la posibilidad de egreso hospitalario temprano como son el choque séptico y las alteraciones electrolíticas.

#### **Criterios de eliminación:**

1. Pacientes que solicitan alta voluntaria o no acudan a sus citas de revisión.
2. Pacientes en los cuales los padres no sigan las indicaciones al momento del egreso, como lo son continuar tratamiento vía oral o suspensión definitiva de antibióticos.

#### **Descripción del método:**

Se analizaron todos los pacientes admitidos en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en fase de remisión completa continua que cursaban con evento de neutropenia y fiebre, en un período de tiempo comprendido de 1 de Febrero de 2001 al 28 de Febrero de 2002. Se consideró como fiebre la medición de la temperatura axilar igual o mayor de 38.5 C en una sola ocasión o la medición de más de dos picos de 38 C en 24 horas. (24) Todos los pacientes en la valoración inicial se sometieron a un interrogatorio y exploración física detallada; se les tomó química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, electrolitos séricos,

biometría hemática completa, radiografía de tórax, examen general de orina, hemocultivo, urocultivo, exudado faríngeo, cultivo de catéter a permanencia o catéter central en caso de contaran con el mismo, e incluso otros cultivos sí clínicamente se encontraban indicados. Se inició esquema de antibióticos IV de amplio espectro como son cefalotina a 4grm2scdia dividida en 4 dosis y amikacina 7.5mgkdo cada 8 horas. En caso de diarrea se administró trimetoprim-sulfametoxazol 20mgkd dividido en 2 dosis más amikacina. En los casos que tenían catéter a permanencia se administró en lugar de cefalotina una droga antiestafilocócica como lo es la dicloxacilina (100mgkdía dividida en 4 dosis)

Los pacientes candidatos para la suspensión de esquema de antibióticos y egreso hospitalario temprano ( grupo A ) se valoraron a las 72 horas de estancia hospitalaria y fueron aquellos en los cuales se observaban datos de recuperación medular como son el incremento del NAN por arriba de 500 células/mm<sup>3</sup>, NAN menor de 500 células/mm<sup>3</sup> pero mayor al NAN del ingreso ó NAN menor de 100 células/mm<sup>3</sup> pero con plaquetas de 75,000 por mm<sup>3</sup> y/o monocitos totales de más de 100 células/mm<sup>3</sup>. Estos pacientes no mostraban mucositis ni proceso infeccioso evidente excepto infección de vías aéreas superiores leve o gastroenteritis en remisión y los cultivos no presentaron desarrollo. Además de buen estado general, mantenerse afebriles en las últimas 24 horas y no haber recibido ciclo de quimioterapia en los últimos 8 días. Estos pacientes se egresaban sin tratamiento en caso de no mostrar proceso infeccioso y en caso de detectarse infección banal de vías aéreas superiores o gastroenteritis remitida se continuó tratamiento vía oral por siete días, con cita a revisión cada 24 horas los primeros dos días y posteriormente dos veces por semana por dos semanas. Todos estos pacientes

debían de contar con tutores o padres confiables, con la disponibilidad y posibilidad de traer al paciente de manera inmediata en caso de presentar nuevamente fiebre u alguna otra complicación a cualquier hora del día. Todos estos pacientes fueron parte del grupo de estudio ( grupo A ).

Los pacientes que no podían egresar de manera temprana fueron parte del grupo B, el cual fue constituido por aquellos en los que no existió respuesta medular, se evidenció proceso infeccioso o la fiebre fue persistente. Este grupo de pacientes se excluyó del estudio por presentar alto riesgo de infección severa.

Se consideró como **falla terapéutica** la recurrencia de fiebre o la presencia de proceso infeccioso cuando estos se presentaron en los primeros 10 días del egreso hospitalario y se hospitalizaron nuevamente a los pacientes con la finalidad de tomar nuevos cultivos y reiniciar antibióticos hasta completar 14 días de tratamiento.

Toda la información antes descrita fue captada en hoja de recolección de datos . (Ver anexo 1)

#### **ANALISIS ESTADISTICO:**

La información ser capturada y analizada en el programa de True Epistat de Tracy Gustation, MD, 1987. Se utilizó la estadística descriptiva ( media, mediana, desviación estándar, porcentajes, etc ) y se representara en cuadros y gráficas.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

La **incidencia** de neutropenia y fiebre en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en fase de remisión completa continua es realmente elevada de 60 x cada 100 pacientes. Para nuestro estudio no se requirió calcular la muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes que acudieron con diagnóstico de neutropenia, fiebre y reunieron criterios de bajo riesgo de infección severa en un lapso de tiempo que comprendido del 1 de Febrero de 2001 a 28 Febrero de 2002.

## **ASPECTOS ETICOS:**

El presente estudio representa un estudio netamente Observacional, de análisis de factores de riesgo ya estudiados en otros países, por lo cual no implica ninguna maniobra adicional para el paciente. La toma de muestras sanguíneas, hemocultivos y otros procedimientos diagnósticos constituyen estudios que se efectúan en forma rutinaria en todos los pacientes como parte integral del tratamiento. Se informará ampliamente verbalmente y por escrito de los objetivos del estudio a los padres de los hijos candidatos a participar en el estudio y se solicitará carta de consentimiento informado para su participación.

## DEFINICIONES OPERACIONALES:

Leucemia Aguda Linfoblástica: Enfermedad maligna que se debe a expansión clonal de células inmaduras (blastos) precursoras de linfocitos T o B, que provienen de una alteración en la célula tronco hematopoyética, la cual presenta la propiedad de autor renovación ilimitada o ha perdido la capacidad para diferenciarse en las diferentes líneas celulares.

Fase de inducción a la remisión: Etapa inicial del tratamiento en la cual se administra un esquema intenso de quimioterapia, con dosis altas de más de 3 drogas. Con el objeto de lograr la máxima citorreducción y lograr la recuperación normal de la médula ósea en poco tiempo y por lo tanto evitar la morbilidad ocasionada por hipofunción de la médula ósea ( hemorragia e infección)

Fase de remisión completa continua: Se define como la desaparición objetiva de la enfermedad y el regreso de la médula ósea a su actividad normal. Deberá de incluir biometría hemática normal, ausencia de síntomas y signos a la exploración secundarios a la leucemia y el aspirado de médula ósea con una cuenta de blastos menor al 5%.

Fiebre: Se considerará a la temperatura axilar igual o mayor de 38.5 C en una sola ocasión o la medición de más de dos picos de 38 C en 24 horas.

Bajo riesgo de infección grave: los pacientes que ingresan con episodio de neutropenia y fiebre, que a las 72 horas de ingreso y tratamiento con antibióticos de amplio espectro; se mantienen afebriles (mínimo las últimas 24 horas), con cultivos negativos y presentan datos de recuperación medular en biometría hemática de control.

Alto riesgo de infección para infección grave: los pacientes que cursan con neutropenia y fiebre que presentan una o más de las siguientes condiciones

1. Después de las 72 horas de ingreso persisten febriles.
2. Tiene mal estado general ( lucen mal).
3. Presentan evidencia de infección (no banal) .
4. Crecimiento en los cultivos.
5. Presentan mucositis.
6. No presentan recuperación medular de manera rápida (a las 72 horas).
7. Tienen padres poco confiables o con poca disponibilidad de vigilar al paciente en su domicilio.

Falla terapéutica: la recurrencia de fiebre o la presencia de proceso infeccioso cuando se presentan en los primeros 10 días del egreso hospitalario.

## **RESULTADOS:**

De Mayo 2001 a Febrero de 2002 ingresaron 103 pacientes con diagnóstico de LAL cursando con episodio de neutropenia y fiebre. Treinta pacientes (29.1%) se encontraron en fase de IR por lo cual se excluyeron del estudio y 73 pacientes (70.8%) en fase de RCC. Estos 73 pacientes fueron el motivo de estudio, a su ingreso fueron clasificados como riesgo alto o riesgo bajo de infección y los pacientes de riesgo bajo se egresaron del servicio a las 72 horas de su estancia. Gráfica1

### **Características de los pacientes de bajo riesgo de infección:**

La edad promedio de los 25 pacientes fue de  $88 \pm 52.3$  meses (variación de 16 a 198 meses), 14 (56%) pacientes fueron masculinos y 11 (44%) pacientes femeninos. La media de remisión completa continua fue de  $10.4 \pm 7.5$  meses (variación de 1 a 29 meses). El promedio de días sin quimioterapia antes del evento de neutropenia y fiebre fue de  $11.8 \pm 6$  días (rango 1 a 24 días). Siete pacientes (28%) se encontraban en fase de consolidación y 18 pacientes (72%) en fase de mantenimiento en el momento del evento. El esquema de quimioterapia que se administró antes de su hospitalización fue TAAP en 9 pacientes (36%), 6MP-MTX en 3 pacientes (12%), VAP en 3 pacientes (12%), CICLO DE ARA C en 2 pacientes (8%), BCA en 2 pacientes (8%), PSEUDOREINDUCCION en 2 pacientes (8%), CICLO DE METOTREXATE en 2 pacientes (8%), POMP en 1 paciente (4%) y COAP en 1 paciente (4%). Tabla 1 y 2

### **Características de los pacientes de alto riesgo de infección:**

En estos pacientes la edad promedio fue de  $71.6 \pm 36.6$  meses (variación de 16 a 165 meses), 29 (60.4%) pacientes fueron de sexo masculino y 19 (39.5%) de sexo femenino, la media de remisión completa continua fue de  $10.4 \pm 7.69$  meses (variación de 1 a 25 meses). El promedio de días sin quimioterapia previo al evento fue de  $6.4 \pm 5.37$  días (rango de 1 a 20 días). En este grupo 10 pacientes (20.8%) se encontraban en fase de consolidación y 38 (79.1%) en fase de mantenimiento. El esquema de quimioterapia que se administraba antes de su hospitalización fue en 14 pacientes (29.1%) esquema de PSEUDOREINDUCCION, en 10 (20.8%) esquema de MANTENIMIENTO, en nueve (18.7%) esquema TAAP, en seis (12.5%) esquema VAP, en cuatro (8.3%) esquema CAP, en tres (6.2%) esquema VA, en uno (2.08%) esquema VA y en solo un paciente se administró radioterapia en sistema nervioso central de manera profiláctica. Tabla 1 y 2

### **Relación de infección con catéter de permanencia:**

Seis de los 25 pacientes (24%) con bajo riesgo de infección tenían catéter de permanencia y 17 de los 49 de los pacientes (37.5%) con alto riesgo de infección grave. Se analizó la posibilidad de asociación entre la presencia de catéter de permanencia e infección, siendo la  $X^2$  fue de 1.82 con una  $p >$  de 0.05 ( sin diferencia significativa). Tabla 3

## **Focos infecciosos:**

La etiología de la fiebre en 12 de los pacientes de bajo riesgo fue de origen desconocido, en 12 pacientes secundaria a faringitis viral y en solo un paciente se logró aislar *Streptococcus pyogenes* (del grupo A hemolítico) en exudado faríngeo.

De los pacientes de alto riesgo solo 40 (83.3%) presentaron proceso infeccioso evidente, documentándose neumonía en 14 pacientes (29%), fisura anal en siete (14.5%), gastroenteritis en cinco (10.4%), mucositis en cuatro (8.3%), otitis media aguda supurada en cuatro (8,3%), neumonía con otitis media aguda en dos pacientes (4.1%), faringitis en dos (4.1%) y en un paciente sepsis grave por *Candida albicans*. En ocho pacientes (16.6%) con diagnóstico de sepsis presuncional no se encontró evidencia de foco infeccioso localizado. Se logró aislar germen causal solo en dos casos de neumonía, en uno *Streptococcus pneumoniae* y en otro *Pneumocystis carinii*. En un paciente con sepsis grave se aisló *Candida albicans* y en tres hemocultivos se aisló *Staphylococcus epidermidis* que en dos casos se consideró contaminación y se consideró agente causal en un paciente con neumonía y antecedente de celulitis en remitida. Tabla 4, 5 y 6

De los pacientes de alto riesgo solo ocho no mostraron foco infeccioso evidente, pero se consideraron de alto riesgo porque en dos la fiebre persistió 72 horas después del ingreso, en tres el estado general era malo, en uno se observó tanto fiebre persistente como mal estado general. Solo en dos pacientes se consideró alto riesgo de infección por falta de recuperación medular.

De los 40 pacientes de alto riesgo con foco infeccioso evidente solo se presento recuperación medular en seis casos. Se comparó el riesgo de infección en los pacientes con recuperación medular vs. pacientes sin recuperación medular encontrando una  $X^2$  de 12.3, con una p menor de 0.05, siendo estas diferencias estadísticamente significativas; se realizo Razón de Momios (OR=1) lo que indica que los pacientes sin recuperación medular tienen 1 vez más riesgo de desarrollar infección grave que los pacientes que presentan recuperación medular.

#### **Mediciones hematológicas que reflejan recuperación medular en pacientes con bajo riesgo de infección :**

De los pacientes de bajo riesgo para infección 17 (68%) de mostraron aumento del NAN por arriba 1000/mm<sup>3</sup> en las primeras 72 horas, siete (28%) incrementaron el NAN por arriba de 1000/mm<sup>3</sup> al día siete del egreso, un paciente (4%) a los 14 días y otro hasta el día 21 después del egreso.

La biometría hemática del ingreso de los pacientes de bajo riesgo mostró en promedio Hb de  $10.45 \pm 1.85$  gr/dl, reticulocitos de  $1.36 \pm 2.25$  con mediana de 0%, leucocitos de  $1,788 \pm 11.3$  con mediana de 1,500/mm<sup>3</sup>, neutrófilos  $369.28 \pm 9$  con mediana de 288/mm<sup>3</sup>, monocitos de  $450 \pm 600$  con mediana de 253/mm<sup>3</sup> y plaquetas de  $278,760 \pm 176,235$  con mediana 274,000,/mm<sup>3</sup>. A las 72 horas la Hb media fue de  $11.9 \pm 2.3$  gr/dL, reticulocitos de  $2.12 \pm 1.47$  con mediana de 1.8%, leucocitos de  $6,580 \pm 14,2407$  con mediana de 2,800/mm<sup>3</sup>, neutrófilos de  $4,293 \pm 12,9247$  con mediana de 1,250/mm<sup>3</sup>, monocitos de  $551.2 \pm 352$  con mediana de 490/mm<sup>3</sup>, plaquetas de  $422,920 \pm 192,324$  con mediana de 452,000/mm<sup>3</sup>. Y los 7 días del egreso la Hb media fue de  $12.8 \pm 2.1$  gr/dL, reticulocitos de  $2.36 \pm 1.34$  con una mediana

de 2.6%, leucocitos de  $3,984 \pm 752$  con mediana  $4,000/\text{mm}^3$ , neutrófilos de  $1,901.3 \pm 1126$  con mediana de  $1313/\text{mm}^3$ , monocitos de  $549.5 \pm 250$  con una mediana de  $5887/\text{mm}^3$  y plaquetas de  $424,000 \pm 182,669$  con mediana de  $432,000/\text{mm}^3$ .

Se encontraron diferencias significativas entre la cuenta inicial y la de las 72 horas de reticulocitos, monocitos, neutrófilos y plaquetas, con p estadísticamente significativa menor de 0.05. Las diferencias entre la cuenta inicial y la del día 7 solo fue significativa para reticulocitos, monocitos y neutrófilos. Tabla 7, gráfica 2, 3 y 4

El patrón de recuperación que predominó en la mayoría los pacientes fue primero la elevación de monocitos, seguido de incremento en la cuenta plaquetaria y posteriormente incremento de los neutrófilos. Los reticulocitos parecen no tener un patrón de recuperación ya que en algunos pacientes incrementan antes del ascenso de neutrófilos sin embargo en otros se mantienen igual o disminuyen. Sin embargo para definir con exactitud el patrón de recuperación en los pacientes con LAL que sufren neutropenia de manera secundaria a la quimioterapia se requiere un mayor número de pacientes.

#### **Mediciones hematológicas que reflejan recuperación medular en pacientes con alto riesgo de infección :**

De los pacientes de alto riesgo para infección 17 (35,4%) mostraron aumento del NAN por arriba  $1000/\text{mm}^3$  en las primeras 72 horas, 26 (54.1%) incrementaron el NAN por arriba de  $1000/\text{mm}^3$  al día siete del egreso, cuatro pacientes (4%) a los 14 días y uno (2%) hasta el día 21 después del egreso.

La biometría hemática del ingreso de los pacientes de bajo riesgo mostró en promedio Hb de  $10.4 \pm 1.6$  gr/dl, reticulocitos de  $0.42 \pm .76$  con mediana de 0.2%, neutrófilos  $290 \pm 301$  con mediana de  $252/\text{mm}^3$ , monocitos de  $171.6 \pm 106$  con mediana de  $161/\text{mm}^3$  y plaquetas de  $201,232 \pm 182,232$  con mediana  $132,000/\text{mm}^3$ .

A las 72 horas la Hb media fue de  $10.5 \pm 1.9$  gr/dL, reticulocitos de  $2 \pm 3.7$  con mediana de 1%, neutrófilos de  $1,290 \pm 1,238$  con mediana de  $800/\text{mm}^3$ , monocitos de  $528 \pm 203$  con mediana de  $342/\text{mm}^3$ , plaquetas de  $311,860 \pm 471,232$  con mediana de  $300,000/\text{mm}^3$ . Y los 7 días del egreso la Hb media fue de  $11.7 \pm 2.1$  gr/dL, reticulocitos de  $2.4 \pm 1.9$  con una mediana de 2%, neutrófilos de  $8,490 \pm 1420$  con mediana de  $2005/\text{mm}^3$ , monocitos de  $785 \pm 101$  con una mediana de  $546/\text{mm}^3$  y plaquetas de  $292,000 \pm 95,282$  con mediana de  $339,000/\text{mm}^3$ .

Se encontraron diferencias significativas entre la cuenta inicial y la de las 72 horas de reticulocitos, monocitos y plaquetas, con p estadísticamente significativa menor de 0.05. Las diferencias entre la cuenta inicial y la del día 7 solo fue significativa para plaqueta. Tabla 7, Gráfica 2, 3 y 4

El patrón de recuperación que predominó en la mayoría de los pacientes tuvo diferencias con el patrón de los pacientes de riesgo bajo; primero se presentó elevación de monocitos, seguido de incremento en la cuenta de neutrófilos y posteriormente de la cuenta plaquetaria. Sin embargo el número absoluto de monocitos es menor al momento del ingreso que en los pacientes de bajo riesgo (p menor de 0.05). Aquí también los reticulocitos parecen no tener un patrón de recuperación bien definido, ya que a pesar de que existe significancia estadística entre el porcentaje inicial y de las 72 horas en la mayoría de los pacientes que incremento a las 72 horas en NAN el porcentaje de reticulocitos disminuyó o no se

modificó. Para conocer con exactitud del patrón de recuperación en los pacientes, así como sustentar las diferencias entre ambos se requieren nuevos estudios en los cuales se incluyan pacientes sin fiebre con cuentas de monocitos iniciales similares en ambos grupos.

### **Complicaciones observadas en los pacientes de bajo riesgo de infección después del egreso temprano :**

No se presentó falla terapéutica en los pacientes de bajo riesgo de infección que egresaron de manera temprana. Solo se observó que un paciente con NAN al momento del ingreso de 800/mm<sup>3</sup>, el cual a las 72 horas presentó NAN de 880/mm<sup>3</sup> y se egresó, presentó aumento del NAN por arriba de 1000/mm<sup>3</sup> hasta 21 días después de su egreso. Este caso mas que una complicación corresponde a un período de aplasia medular prolongada. Este paciente se encontraba recibiendo esquema de mantenimiento.

### **Discusión:**

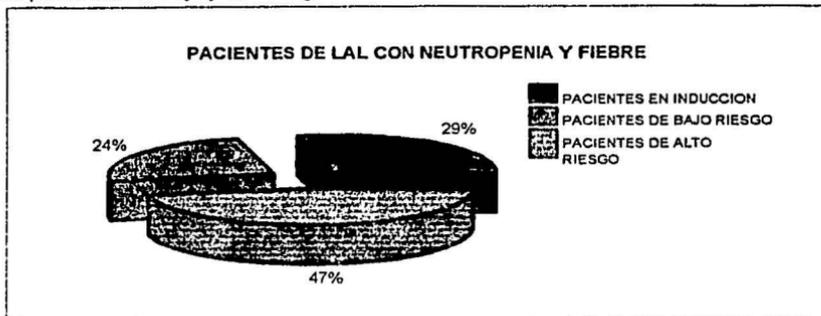
La duración del tiempo de hospitalización de los pacientes con neutropenia y fiebre aún no se establece en todas las instituciones de salud. En la ultima década autores como el Dr. Buchanan, el Dr. Bodey y el Dr. Pizzo (17,26,29), han estudiado la posibilidad de suspender de manera temprana el tratamiento con antibióticos y egresar a los pacientes en los cuales no se existe foco infeccioso evidente y presentan recuperación medular. Nuestra experiencia con esta estrategia nos indica que al aplicar los criterios de bajo riesgo de infección de manera adecuada en los

pacientes con neutropenia y fiebre, existe una mínima posibilidad de desarrollar infecciones graves posterior a su egreso. Esto no difiere de los resultados de otros autores los cuales solo han encontrado falla en un 1 a 4.5% . (30,31,32,33)

En general los autores reportan como factores de bajo riesgo de infección en paciente neutropénicos febriles (1) edad mayor de 1 año, (2) la evidencia de recuperación medular, (3) la ausencia de foco infeccioso evidente, cese de la fiebre y hemocultivo sin desarrollo bacteriano, (3) el buen estado general del paciente al momento de egreso hospitalario, (4) que se encuentre en remisión la enfermedad neoplásica y el paciente no se encuentre cursando en los 10 días posteriores a último ciclo de quimioterapia (5) que el paciente no curse con complicaciones renales, hepáticas y de otros órganos o sistemas. Todos estos criterios son los que aplicamos en nuestro estudio y recomendamos se utilicen en todas las instituciones que manejen pacientes sometidos a quimioterapia por cualquier padecimiento oncológico que se someta a quimioterapia, ya que las neoplasias que no infiltran médula ósea también son pacientes de bajo riesgo.

El intervalo mas prolongado entre la administración de la ultima quimioterapia, la cifra mas alta de monocitos al momento del ingreso y el rápido incremento del NAN a las 72 horas, respecto a los pacientes de alto riesgo, sugieren que en el grupo de bajo riesgo ya existían datos de recuperación medular al momento de su hospitalización.

**Gráfica 1. Pacientes con LAL, porcentaje de pacientes en inducción, porcentajes de pacientes de bajo y alto riesgo de infección.**



**Tabla 1. Características de los pacientes con LAL cursando con neutropenia y fiebre de acuerdo al riesgo para infección.**

Características	Pacientes de bajo riesgo n=25	Pacientes de alto riesgo n=48
Edad	88±52.3 meses	71.7±36.5 meses
Sexo		
masculino	14 (56%)	29 (60.4%)
femenino	11 (44%)	19 (39.5%)
Meses en remisión	10.4±7.5 meses	10.4±7.6 meses
Días sin quimioterapia	11.8±6 días	6.4±5.3 días
Pacientes en fase de consolidación	7 (20%)	10 (20.8%)
Pacientes en fase de mantenimiento	18 (72%)	38 (39.1%)
Último esquema de quimioterapia aplicado		
TAAP	9 (36%)	9 (18.7%)
6MP-MTX	3 (12%)	10 (20.8%)
VAP	3 (12%)	6 (12.5%)
BCA	2 (8%)	0
Ciclo de Metotrexate	2 (8%)	0
Ciclo de Ara C	2 (8%)	0
Pseudo-reinducción	2 (8%)	14 (29.1%)
CAP	0	4 (8.3%)
POMP	1 (4%)	0
COAP	1 (4%)	1 (2%)
VA	0	3 (6.2%)
Radioterapia profiláctica SNC	0	1 (2%)

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

**Tabla 2. Medicamentos y dosis que se aplican en cada esquema de quimioterapia.**

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA	MEDICAMENTOS QUE INCLUYE	DOSIS DEL MEDICAMENTO
TAAP	6- mercaptopurina arabinósido C adriamicina prednisona	50 mgm2do x 5 120 mgm2do x 5 30 mgm2do x 1 60 mgm2do x 5
6MP-MXT	6- mercaptopurina metotrexate	50 mgm2dia x 30 días 20 a 25 mgm2do semanal
VAP	Vincristina Arabinósido C	2 mgm2do x 1 80 mgm2do x 4
BCA	6- mercaptopurina Carmustine Ciclofosfamida Adriamicina	50 mgm2do x 7 60 mgm2do x 1 600 mgm2do x 1 30 mgm2do x 1
CICLO DE METOTREXATE	Vincristina metotrexate	2 mgm2do x 1 1000 mgm2do x 1
CICLO DE ARA C	Arabinósido C L-asparaginasa	1000 mgm2do x 4 10,000 um2do x 1
PSEUDOREINDUCCION	Prednisona Vincristina L-asparaginasa Daunorrubicina	60 mgm2dia x 14 días 2 mgm2do x 1 10,000 um2do x 4 30 mgm2do x 1
CAP	Ciclofosfamida Arabinósido C	600 mgm2do x 5 120 mgm2do x 5
POMP	6- mercaptopurina 6-mercaptopurina vincristina metotrexate	75 mgm2do x 5 300 mgm2do x 5 2mgm2do x 1 10 mgm2do x 5
COAP	prednisona Ciclofosfamida Vincristina Arabinósido C prednisona	60 mgm2do x 5 150 mgm2do x 5 2 mgm2do x 1 120 mgm2do x 5 60 mgm2do x 5
VA	VM 26 Arabinósido C	150 mgm2do x 2 300mgm2do x 2
RADIOTERAPIA PROFILÁCTICA A SNC	Intratecal: Metotrexate Hidrocortisona arabinósido C Radiación craneal	15 mgm2do x 5 15 mgm2do x 5 30 mgm2do x 5 3,400 Rads

**Tabla 3. Relación de presencia de catéter a permanencia con infección en neutropenia.**

	Pacientes de bajo riesgo	Pacientes de alto riesgo	X2 y p
Pacientes con catéter a permanencia	6	19	X 2 = 1.82
Pacientes sin catéter a permanencia	19	29	P > 0.05

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Tabla 4. Resultados de los cultivos.**

Riesgo de infección	Germen aislado	Cuadro clínico del pacientes
ALTO RIESGO	Candida albicans	En un paciente con sepsis grave
	Pneumocystis carinii	En un paciente con neumonía intersticial.
	Streptococcus pneumoniae	En un paciente con neumonía lobar
	Staphylococcus epidermidis	Se aisló en 2 pacientes con otitis media (considerándose contaminación) y en un paciente con neumonía y antecedente de celulitis remitida
BAJO RIESGO	Streptococcus pyogenes	En un paciente con faringoamigdalitis

**Tabla 5. Causas de la fiebre en pacientes de bajo riesgo de infección.**

Etiología	Número de pacientes N= 25
Faringitis viral	12 (48%)
Sin evidencia de infección	12 (48%)
Faringoamigdalitis bacteriana	1 (4%)

**Tabla 6. Causas de la fiebre en pacientes de alto riesgo de infección**

Etiología	Número de pacientes N= 48
Neumonía	14 (29%)
Neumonía + otitis media aguda	3 (6.2%)
Sin evidencia de infección	8 (16.6%)
Fisura Anal	7 (14.5%)
Gastroenteritis	5 (10.4%)
Mucositis	4 (8.3%)
Otitis media aguda	3 (6.2%)
Faringitis viral	2 (4.16%)
Sepsis por candida albicans	1 (2.08%)

**Tabla 4. Resultados de los cultivos.**

Riesgo de infección	Germen aislado	Cuadro clínico del paciente
ALTO RIESGO	Candida albicans	En un paciente con sepsis grave
	Pneumocystis carinii	En un paciente con neumonía intersticial.
	Streptococcus pneumoniae	En un paciente con neumonía lobar
	Staphylococcus epidermidis	Se aisló en 2 pacientes con otitis media (considerándose contaminación) y en un paciente con neumonía y antecedente de celulitis remitida
BAJO RIESGO	Streptococcus pyogenes	En un paciente con faringoamigdalitis

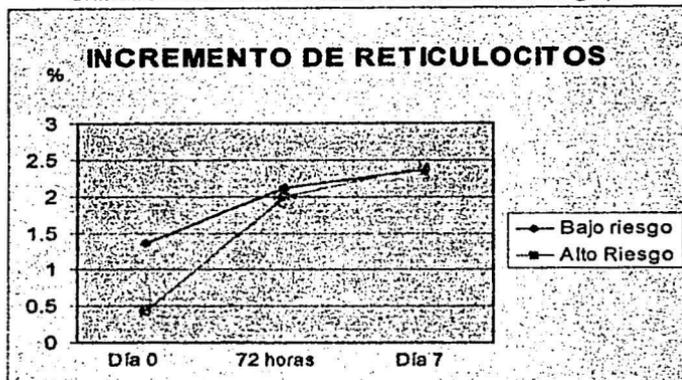
**Tabla 5. Causas de la fiebre en pacientes de bajo riesgo de infección.**

Etiología	Número de pacientes N= 25
Faringitis viral	12 (48%)
Sin evidencia de infección	12 (48%)
Faringoamigdalitis bacteriana	1 (4%)

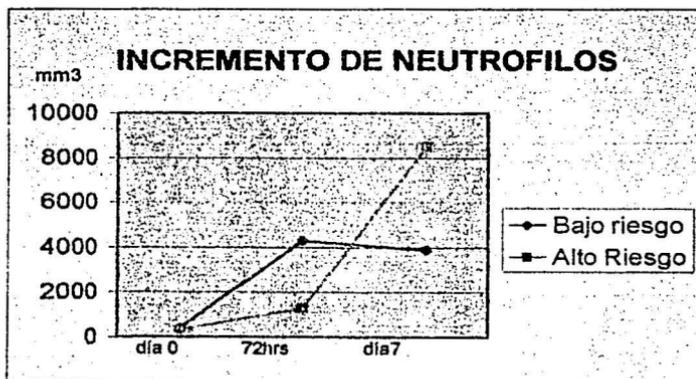
**Tabla 6. Causas de la fiebre en pacientes de alto riesgo de infección**

Etiología	Número de pacientes N= 48
Neumonía	14 (29%)
Neumonía + otitis media aguda	3 (6.2%)
Sin evidencia de infección	8 (16.6%)
Fisura Anal	7 (14.5%)
Gastroenteritis	5 (10.4%)
Mucositis	4 (8.3%)
Otitis media aguda	3 (6.2%)
Faringitis viral	2 (4.16%)
Sepsis por candida albicans	1 (2.08%)

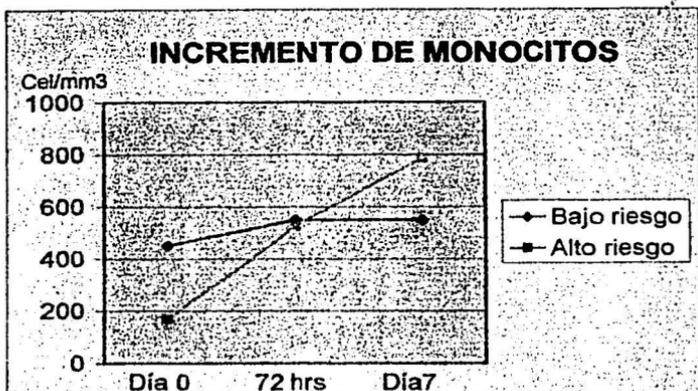
Gráfica 2. Realizada con valor de la media de cada grupo.



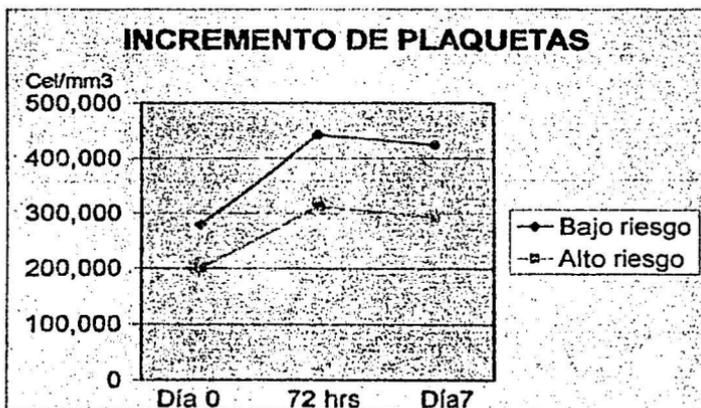
Gráfica 3. Realizada con valor de la media de cada grupo.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 4. Realizada con valor de la media de cada grupo.



Gráfica 5. Realizada con valor de la media de cada grupo.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Tabla 7.** Parámetros de recuperación medular de los pacientes con alto y bajo riesgo de infección en el momento del ingreso, en el día uno y en el día siete.

<b>VARIABLE</b>	<b>PACIENTES DE BAJO RIESGO n= 25</b>	<b>PACIENTES DE ALTO RIESGO n=48</b>
<b>RETICULOCITOS</b>		
Ingreso	0 (R 0 a 9%)	0.2 (R 0 a 24%)
72 horas	1.8 (R 0 a 6%)	1 (R 0 a 22%)
Día 7	2.6 (R 0.6 a 4.6%)	2 (R 0.2 a 1.9%)
<b>NEUTROFILOS</b>		
Ingreso	288 (R 0 a 984/mm <sup>3</sup> )	252 (R 0 a 9,364/mm <sup>3</sup> )
72 horas	1250 (R 319 a 11,100/mm <sup>3</sup> )	800 (R 0 a 5,041/mm <sup>3</sup> )
Día 7	4000 (R 902 a 3,300/mm <sup>3</sup> )	2,005 (R 420 a 12,600/mm <sup>3</sup> )
<b>MONOCITOS</b>		
Ingreso	288 (R 0 a 2,556/mm <sup>3</sup> )	161 (R 0 a 594/mm <sup>3</sup> )
72 horas	490 (R 50 a 1,360/mm <sup>3</sup> )	342 (R 0 a 3,400/mm <sup>3</sup> )
Día 7	487 (R 125 a 1,045/mm <sup>3</sup> )	546 (R 133 a 2574/mm <sup>3</sup> )
<b>PLAQUETAS</b>		
Ingreso	274,000 (R 18,000 a 802,000/mm <sup>3</sup> )	132,000 (R 18,000 a 1,200,00/mm <sup>3</sup> )
72 horas	452,000 (R 150,000 a 959,000)	230,000 (R 10,000 a 1,526,000)
Día 7	4321,000 (R 124,000 a 583,000)	339,000 (R 14,000 a 490,000)

Se utilizaron valores de la mediana para la realización de esta tabla.

\*R es igual a variación o rango

( Anexo 1 )

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO 37/2001: "LEUCEMIA AGUDA; EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA INFECCIÓN EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE"

1. NO DE PACIENTE
2. REGISTRO
3. EDAD (meses)
4. SEXO ( 1: masculino, 2: femenino)
5. MESES DE REMISION
6. PESO (Kg)
7. TALLA (cm)
8. DIAS TRANSCURRIDOS SIN RECIBIR QUIMIOTERAPIA
9. ULTIMOS AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS UTILIZADOS \_\_\_\_\_
10. CATETER A PERMANENCIA ( 1= SÍ, 2=NO)
11. OTRO TIPO DE CATETER ( especifique) \_\_\_\_\_
12. DIAS TRANSCURRIDOS CON CATETER
13. NO. DE EPISODIOS PREVIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE

TABLA PARA VALORAR A LAS 72 HORAS ALTA

DATOS A VALORAR	SI= 1	NO= 0	PUNTOS
Evidencia de foco infeccioso (sin contar otitis aguda, GEPI en remisión, IVAS ya que puede darse TX ambulatorio)			
¿Hemocultivo y urocultivo con desarrollo a las 72 horas?			
Presencia de fiebre en las ultimas 24 horas			
¿El paciente tiene inadecuado aspecto general?			
¿Tienen los padres poca o nula disposición para cuidar al paciente y acudir de manera inmediata en caso de presentarse complicación?			
¿Tiene el paciente otra enf. que impida TX ambulatorio y egreso (nefropatía, cardiopatía, endocrinopatía, etc.)?			
¿ Presenta el paciente mucositis o/y ha recibido qtx en los últimos 8 días?			
	SI=1	NO=0	
¿ Existe evidencia de recuperación medular?			

SOLO EGRESARAN LOS PACIENTES CON 0 PUNTO

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**DATOS DE RECUPERACIÓN MEDULAR:**

- 1) NAN igual o mayor de 500 Células/mm<sup>3</sup> ó
- 2) NAN menor de 500 células /mm<sup>3</sup> pero con plaquetas en incremento de más de 75,000 mm<sup>3</sup> y/o monocitos totales de más de 100 por mm<sup>3</sup>. ó
- 3) NAN menor de 500 células/mm<sup>3</sup> pero mayor al NAN del ingreso
- 4) No debe existir disminución de NAN con relación al del ingreso

<b>DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO</b>	<b>INGRESO</b>	<b>A LAS 72 HORAS</b>	<b>DIA 1 DE EGRESO</b>	<b>DIA 2 DE EGRESO</b>	<b>DIA 7 DE EGRESO</b>	<b>DIA 10 DE EGRESO</b>	<b>DIA 14 DE EGRESO</b>
EDO GENERAL Y ACEPTACIÓN DE VO							
TEMPERATURA máxima del día							
FOCO INFECCIOSO EVIDENTE							
Hb /hto							
Reticulocitos C							
Leucocitos T							
NT							
Monocitos T							
Linfocitos T							
Plaquetas							
<b>EXPLORAR Y ANOTAR ALTERACIONES</b>							
EGO							
CREATININA/BUN							
TGO/TGP							
GGT							
DHL							
B IND/B DIRECTA							
HEMOCULTIVO							
EXUDADO FARINGEO							
UROCULTIVO							
OTROS CULTIVOS							
COMPLICACIONES (¿CUAL?)							
SE HOSPITALIZO NUEVAMENTE( A los cuantos días del egreso)							
REAPARICIÓN DE FIEBRE ( a los cuantos días del egreso)							
TRATAMIENTO ( anotar si se dio al egreso y si requirió después cual, que dosis y por cuanto tiempo)							
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA ( POR LA COMPLICACIÓN)							

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**PRPTOCOLO 37/2001: LEUCEMIA AGUDA: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE**  
**INFECCIÓN EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.**

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_  
EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_ NO. REGISTRO \_\_\_\_\_

Autorizo a que mi paciente se incluya en este estudio. Conociendo que se suspenderán los antibióticos intravenosos a las 72 horas de su internamiento ya que no presenta fiebre ni evidencia de foco infeccioso ( ni la radiografía de tórax, ni en los diferentes cultivos solicitados) y la posibilidad de que se encuentre cursando con un proceso infeccioso es mínima. En caso que mi paciente presente infección de vías aéreas superiores o diarrea remitida completara manejo de antibióticos por vía oral. Esto implicara que mi paciente sea revisado en consulta externa cada 24 horas las primeras 48 horas del egreso y posteriormente a los 7, 10 y 14 días. A mi paciente se le tomaran además de las 2 biometrías de su hospitalización y los cultivos 3 biometrías más de control, lo cual implica la molestia de la venopunción así como un riesgo mínimo de infección en el sitio de la punción. Me comprometo a acudir de manera inmediata en caso de presentarse recurrencia de la fiebre u otras complicaciones.

Desde hace varios años estos factores de riesgo han sido estudiados en otros hospitales y se ha demostrado que son confiables sin embargo en nuestra población no se realizado este tipo de estudio y se espera que con la participación voluntaria en esta investigación los pacientes con infecciones o cuadros clínicos similares sean beneficiados a futuro.

Este proyecto de investigación ha sido revisado cuidadosamente y aprobado por un grupo de investigadores y el comité de ética de éste instituto e independientes del estudio de acuerdo a los lineamientos internacionales de investigación.

FIRMA DEL PADRE ( AUTORIZACIÓN)

---

FIRMA DE TUTOR DE INVESTIGACIÓN

---

TESTIGO \_\_\_\_\_ TESTIGO \_\_\_\_\_

## **ABREVIATURAS UTILIZADAS:**

**LAL:** Leucemia Aguda Linfoblástica

**IR:** Inducción Remisión

**RCC:** Remisión Completa Continua

**RM:** Recuperación Medular

**INP:** Instituto Nacional de Pediatría

**NAN:** Número Absoluto Neutrófilos

**UTI:** Unidad de cuidados intensivos

**TX:** Tratamiento

**QTX:** quimioterapia

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Nathan DG, Oskin SH. Hematology of infancy and Childhood. 5ta edición, Saunders. Philadelphia, 1998 : 1071.
2. Griffin T, et al. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: Implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. Journal of pediatrics. 1992; 121: 28-33.
3. Bodey GP. Overview of the problem of infection in the immunocompromised host. Am J Med 1985; 79 (suppl ): 56-61.
4. Hughes W., Bodey G., Chairman, Armstrong D., Feld R., Pizzo P., Kenneth V. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with unexplained fever. Clinical Infectious Diseases 1997; 25:551-573.
5. Caltenco R., Gómez D., Caderon E., et al. Manejo del paciente neutropénico febril. Bol Med Hosp. Infant Mex. Julio 2000; Vol 57(7): 404-412.
6. Oski FA, De Angelis CD, Principles and practice of pediatrics. 1ra edición. JB, Lippincott Co. Philadelphia Pennsylvania, 1990: 1599-1601.
7. Ching-Hon Pui, Childhood leukemias. 1ra edición, Cambridge University Press, Tennessee, 1999.
8. Shenep JL. Combination and single-agent empirical antibacterial therapy for febrile cancer patients with neutropenia and mucositis. National Cancer Institute monograph 1990;9:117-122.
9. Kern W, Kurlle E, Schmeiser T. Streptococcal bacteremia in adult patient with leukemia undergoing aggressive chemotherapy: a review of 55 cases. Infection 1990; 18:138-145.
10. Rossetti F, Cesaro S, Putti MC, et al. High-dose Cytosine arabinoside and viridans streptococcus sepsis in children with leukemia. Pediatr Hematol Oncol 1995; 12:387-392.
11. Keusch GT, Nutrition and infections. Comparative therapy 1982;8: 7-15. Welsman SJ, Scoopo FJ, Johnson GM, et al. Septicemia in pediatric oncology patients: significance of viridans streptococcal infections. J Clin Oncol 1990; 8: 453-459.
12. Kenneth VI, New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. Clinical infectious diseases. 1999; 29:551-21

13. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988; 6: 167-184.
14. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, et al. Gram-positive infections and use of vancomycin in 550 episodios of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988;108:30-35.
15. Schimpff SC, Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic patients. *AM J Med* 1986; 80 ( suppl 5 C): 13-20.
16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 61:381-96.
17. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67: 194-200.
18. Pizzo PA., Lee J. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematology/Oncology clinics of North America* 1993; 7: 937-959.
19. Hughes WT, Townsend TR, Nosocomial infections in immunocompromised children. *Am J Med* 1981; 70:412-6.
20. DiNubile MJ, Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 1988; 108: 289-92.
21. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, et al. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:140-3.
22. Aquino VM., Buchanan G. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 74-8.
23. Jones G, et al. Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. *Journal of Pediatrics* 1994; 703-8.
24. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. From the infectious diseases society of America: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73
25. Joshi JH, Schimpff SC, Tenny JH, Newman KA, de Jongh CA. Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients? *Am J Med* 1989; 76: 450-7.
26. Buchanan GR, Approach to treatment of the febrile cancer patient with low-risk neutropenia. *Hematology/ oncology clinics of Nort America* 1993; 7: 919-35.

27. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR, Fever in the pediatric and young adult patients with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine ( Baltimore)* 1982; 61: 153-65.
28. Pagani H. Diez pautas básicas para el manejo del paciente oncológico con neutropenia y fiebre. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97(2): 116-122.
29. Boley GP, Infection in cancer patients: a continuing association. *Am J Med* 1986; 81 (suppl 1A): 11-26.
30. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia : identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990;8: 1998-2004.
31. FACTORES DE RIESGO EN LA EVOLUCION DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA Y QUE DESARROLLA FIEBRE .Tesis Dra Dulce María Morales Quiroz IPN México 2000.
32. Winston DJ, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Journal of medicine* 2000; 108 : 282-9.
33. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? . *CID*1999;29: 508-14.
34. Feld R. Vancomicina as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *CID* 1999; 29: 503-7
35. Bash R., Katz J., Cash V., Buchanan G. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia . *Cancer* 1994: 74-1, 189-196.
36. Rubenstein E., Rolston K., et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993; 71: 3640-6.
37. Gaya H. Empirical therapy of infections in neutropenic patients . *Br J Haematol* 1998; 101: 55-9.
38. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Haller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77: 791-8.
39. Anaissie EJ, Vandhen-Raj S. Is time to redefine the management of febrile neutropenia in cancer patients? . *Am J Med* 1999; 98:221-3